

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11269146 A**(43) Date of publication of application: **05.10.99**

(51) Int. Cl.

**C07D213/30**  
**C07D207/333**  
**C07D213/38**  
**C07D213/40**  
**C07D213/82**  
**C07D237/08**  
**C07D241/12**  
**C07D307/12**  
**C07D307/42**  
**C07D401/12**

(21) Application number: **10075349**(22) Date of filing: **24.03.98**(71) Applicant: **mitsui chem inc**

(72) Inventor: **SUZUKI TSUNESHI**  
**ANDO TOMOYUKI**  
**TSUCHIYA KATSUTOSHI**  
**SAITO AKIKO**  
**YAMASHITA TAKASHI**  
**MARIKO YUKIYASU**

(54) DIFFERENTIATION-INDUCING AGENT

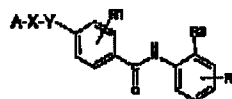
(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound having a differentiation-inducing action and useful as a medicine for treatment and/or improvement of malignant tumors, autoimmune diseases, dermatosis and parasite infectious diseases.

**SOLUTION:** This compound is represented by formula I {A is a phenyl or a heterocycle (substituted with 1-4 halogen atoms, OH, amino, or the like); X is a direct bond, a group of the formula  $(CH_2)_eQ$ , a group of formula II [(e) is 0-4; R4 is H or a (substituted) 1-4C alkyl; Q is O, S, on the like], on the like.; Y is a group of the formula  $(CH_2)_mQ(CH_2)_n$  ((m) is 1-4; (n) is 0-4); R1 and R2 are each H, a halogen, OH, amino, or the like.; R3 is amino or OH, e.g. N-(2-aminophenyl)-4-[3-(pyridin-3-yloxy)propoxy]benzamid e. The compound of formula I is obtained by removing a protecting group of a compound of formula V obtained by carrying out condensation reaction of a compound of formula III with a compound of formula IV (R5 is amino, on the like, protected with a protecting group used for peptide formation reaction of tert- butoxycarbonyl, on

the like).

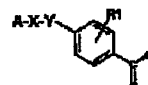
COPYRIGHT: (C)1999,JPO



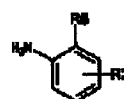
I



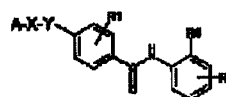
II



III



IV



V

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平 11-269146

(43)【公開日】

平成 11 年 (1999) 10 月 5 日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 11- 269146

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) October 5\*

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成 11 年 (1999) 10 月 5 日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) October 5\*

**Technical**

(54)【発明の名称】

分化誘導剤

(51)【国際特許分類第 6 版】

C07D213/30

207/333

213/38

213/40

213/82

237/08

241/12

307/12

307/42

401/12 213

【FI】

C07D213/30

207/333

213/38

213/40

213/82

237/08

241/12

(54) [Title of Invention]

differentiation induction agent

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D213/30

207/333

213/38

213/40

213/82

237/08

241/12

307/12

307/42

401/12213

[FI]

C07D213/30

207/333

213/38

213/40

213/82

237/08

241/12

307/12

307/12

307/42

307/42

401/12 213

401/12213

## 【請求項の数】

[Number of Claims]

13

13

## 【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

## 【全頁数】

[Number of Pages in Document]

21

21

## Filing

## 【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

## (21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平10-75349

Japan Patent Application Hei 10- 75349

## (22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成10年(1998)3月24日

1998 (1998) March 24\*

## Parties

## Applicants

## (71)【出願人】

(71) [Applicant]

## 【識別番号】

[Identification Number]

000005887

000005887

## 【氏名又は名称】

[Name]

三井化学株式会社

Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037)

## 【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

Tokyo Chiyoda-ku Kasumigaseki 3-Chome 2-5

## Inventors

## (72)【発明者】

(72) [Inventor]

## 【氏名】

[Name]

鈴木 常司

Suzuki \*\*

## 【住所又は居所】

[Address]

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

## (72)【発明者】

(72) [Inventor]

## 【氏名】

[Name]

安藤 知行

Ando Tomoyuki

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

土屋 克敏

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

齋藤 明子

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

山下 俊

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

鞠子 幸泰

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

**Abstract**

(57)【要約】

## 【課題】

分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体を提供する。

## 【解決手段】

式(1)で示される新規ベンズアミド誘導体。

## [Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

(72) [Inventor]

## [Name]

Tsuchiya Katsutoshi

## [Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

(72) [Inventor]

## [Name]

Saito Akiko

## [Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

(72) [Inventor]

## [Name]

Yamashita \*

## [Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

(72) [Inventor]

## [Name]

\*\*\*\*

## [Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

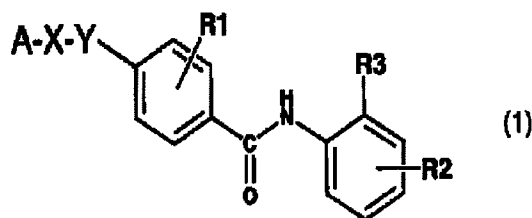
(57) [Abstract ]

[Problems to be Solved by the Invention ]

novel benzamide derivative which possesses differentiation-inducing action is offered.

[Means to Solve the Problems ]

novel benzamide derivative . which is shown with Formula (1)



## 【効果】

本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および/または改善剤として有用である。

特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

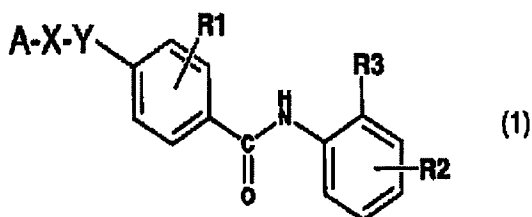
## Claims

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1)[化 1]

【化 1】



[式中、A は置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表し、X は直接結合または式(2)[化 2]]

【化 2】

## [Effect (s )]

novel benzamide derivative of this invention in order to possess differentiation-inducing action , is useful as the treatment and/or improving agent of malignant tumor , autoimmune disease , dermatological disease , parasite infection .

Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor , solid cancer as anticancer drug .

## [Claim (s )]

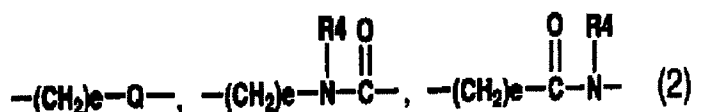
## [Claim 1 ]

Formula (1) [Chemical Formula 1 ]

[Chemical Formula 1 ]

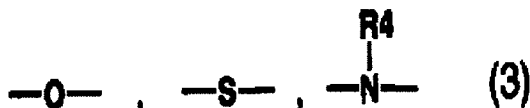
[In Formula, A to display optionally substitutable phenyl group or heterocycle (As substituent , from group which consists of alkoxy carbonyl group , phenyl group , heterocycle of perfluoroalkoxy group , carboxyl group , carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group , carbon number 1~4 of alkyl thio group , carbon number 1~4 of acyl amino group , carbon number 1~4 of acyl group , carbon number 1~4 of alkyl amino group , carbon number 1~4 of amino alkyl group , carbon number 1~4 of alkoxy group , carbon number 1~4 of alkyl group , carbon number 1~4 of halogen atom , hydroxy group , amino group , nitro group , cyano group , carbon number 1~4 group which is chosen 1 - 4 it possesses ), as for the X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 2 ] ]

[Chemical Formula 2 ]



{式中、eは0~4の整数を表し、R<sup>4</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を表し、Qは式(3)[化3]}

[化3]



(式中、R<sup>4</sup>は前記と同義。)で示される構造のいずれかを表す。

}で示される構造のいずれかを表し、Yは式(4)[化4]

[化4]



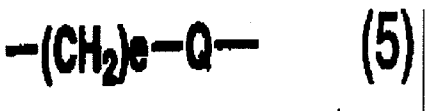
(式中、mは1~4の整数を表し、Qは前記と同義であり、nは0~4の整数を表す。)で示される構造を表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1~4のアルコシカルボニル基を表し、R<sup>3</sup>は、アミノ基または水酸基を表す。

]で表されるベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

[請求項2]

Xが式(5)[化5]

[化5]



{In Formula, e to display integer 0 - 4, R<sup>4</sup> to display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4, as for Q Formula (3) [Chemical Formula 3]}

[Chemical Formula 3]

any of structure which is shown with (In Formula, as for R<sup>4</sup> description above and synonymy. ) is displayed.

} With to display any of structure which is shown, as for the Y Formula (4) [Chemical Formula 4]

[Chemical Formula 4]

structure which is shown with (In Formula, m displays integer of 1 - 4, as for Q description above and being synonymous, as for n displays integer 0 - 4. ) is displayed, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> becoming independent respectively, displays perfluoroalkoxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4, R<sup>3</sup> displays amino group or hydroxy group.

] With benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt, which is displayed

[Claim 2]

X Formula (5) [Chemical Formula 5]

[Chemical Formula 5]

(式中、e および Q は前記と同義。)で示される構造のいずれかである請求項 1 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

A が置換されていてもよいヘテロ環である請求項 2 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

A が置換されていてもよいピリジル基である請求項 3 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

R1 および R2 が水素原子である請求項 4 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

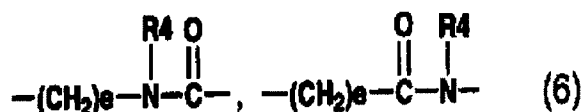
【請求項 6】

R3 がアミノ基である請求項 5 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

X が式(6)[化 6]

【化 6】



(式中、e および R<sup>4</sup> は前記と同義。)で示される構造のいずれかである請求項 1 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

A が置換されていてもよいヘテロ環である請求項 7 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

A が置換されていてもよいピリジル基である請求項 8 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

R1 および R2 が水素原子である請求項 9 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 1 which is a any of structure which is shown with (In Formula, as for e and Q description above and synonymy. )

[Claim 3 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 2 where A is optionally substitutable heterocyclic ring

[Claim 4 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 3 where A is optionally substitutable pyridyl group

[Claim 5 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 4 where R1 and R2 is hydrogen atom

[Claim 6 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 5 where R3 is amino group

[Claim 7 ]

X Formula (6) [Chemical Formula 6 ]

[Chemical Formula 6 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 1 which is a any of structure which is shown with (In Formula, as for e and R<sup>4</sup> description above and synonymy. )

[Claim 8 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 7 where A is optionally substitutable heterocyclic ring

[Claim 9 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 8 where A is optionally substitutable pyridyl group

[Claim 10 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 9 where R1 and R2 is hydr

れる塩。

【請求項 11】

R3 がアミノ基である請求項 10 記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩。

【請求項 12】

請求項 1~11 のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する制癌剤。

【請求項 13】

請求項 1~11 のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する医薬品。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は分化誘導剤に関する。

さらに詳しくは、本発明は新規ベンズアミド誘導体の分化誘導作用に基づく制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

【0002】

【従来の技術】

現在、癌は死亡原因の中で心疾患、脳血管疾患を抜いて最大の原因となっており、これまで多くの研究が多額の費用と時間をかけて行われてきた。

しかし、外科的手術、放射線療法、温熱療法など多岐にわたる治療法の研究にも拘らず癌は克服されていない。

その中で化学療法は癌治療の大きな柱の一つであるが、今日に至っても十分満足のゆく薬剤は見いだされておらず、毒性が低く治療効果の高い制癌剤が待ち望まれている。

これまでの多くの制癌剤は細胞、主に DNA に作用し細胞毒性を発現することで癌細胞に傷害を与え、制癌効果を発揮している。

しかし、癌細胞と正常細胞との選択性が十分でないため、正常細胞において発現する副作用が治療の限界となっている。

ogen atom

[Claim 11 ]

benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt . which is stated in Claim 10 where R3 is amino group

[Claim 12 ]

Among compound which are stated in any of Claim 1 ~ 11, anticancer drug . which contains at least one as active ingredient

[Claim 13 ]

Among compound which are stated in any of Claim 1 ~ 11, drug . which contains at least one as active ingredient

[Description of the Invention ]

[0001]

[Technological Field of Invention ]

this invention regards differentiation induction agent .

Furthermore as for details, as for this invention it regards the utilization to anticancer drug and other drug which are based on the differentiation-inducing action of novel benzamide derivative .

[0002]

[Prior Art ]

Presently, cancer pulling out heart disease , cerebral blood vessel disorder in death cause , had become maximum cause , so far many researches focused cost and time of themulti forearm and were done.

But, in spite cancer is not overcome of research of Water treatment method in diversity such as surgical surgery , radiation therapeutic method , moist heat therapeutic method .

Among those chemotherapy is one of pillar where cancer therapy is large, but fully as for drug which it is satisfied without being discovered, toxicity to be low anticancer drug where remedial effect is high is anticipated reaching up to today .

Former many anticancer drug cell , operates DNA mainly and gives damage to cancer cell by fact that cell toxicity is revealed, shows anticancer effect.

But, because selectivity of cancer cell and normal cell is not fully ,side effect which is revealed in normal cell has become limit of the treatment .



[0003]

ところが制癌剤の中でも分化誘導剤は直接の殺細胞ではなく、癌細胞に分化を促し癌細胞の無限増殖を抑えることを目的としている。

そのため癌の退縮においては直接細胞を殺す種類の制癌剤には及ばないが、低い毒性と異なる選択性が期待できる。

実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髄性白血病で高い効果を示すことはよく知られている[Huang ら;Blood, vol.72, 567-572(1988)、Castaing ら;Blood, vol.76, 1704-1709, (1990)、Warrell ら;New Engl.J.Med.vol.324, 1385-1393(1991)など]。

また、ビタミン D 誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている[Olsson ら;Cancer Res.vol.43, 5862-5867(1983)他]。

[0004]

これらの研究を受けて、分化誘導剤であるビタミン D 誘導体(特開平 6-179622 号公報)、イソプレノ誘導体(特開平 6-192073 号公報)、トコフェロール(特開平 6-256181 号公報)、キノン誘導体(特開平 6-305955 号公報)、非環状ポリイソプレノイド(特開平 6-316520 号公報)、安息香酸誘導体(特開平 7-206765 号公報)、糖脂質(特開平 7-258100 号公報)等の制癌剤への応用が報告されている。

しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

[0005]

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および/または改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

[0003]

However, differentiation induction agent is not direct showing cell even in anticancer drug, you urge differentiation to cancer cell and you designate that unlimited multiplication of cancer cell is held down as objective.

Because of that regarding involution of cancer it does not reach to anticancer drug of types which directly kills cell. You can expect low toxicity and different selectivity.

Actual time, it can use for treatment retinoic acid which is a differentiation induction agent and it is known well that high effect is shown with acute promyelocytic leukemia, [Huang and others; Blood (ISSN 0006-4971, CODEN BLOOA), vol.72, 567-572 (1988), Castaign and others; Blood (ISSN 0006-4971, CODEN BLOOA), vol.76, 1704-1709, (1990), Warrell and others; such as New England Journal of Medicine (0028 - 4793, NEJMAG) vol.324, 1385-1393 (1991)].

In addition, also application to anticancer drug is mainly researched from fact that vitamin D derivative shows differentiation-inducing action, [Olsson and others; Cancer Res.vol.43, 5862-5867 (1983) other things].

[0004]

Receiving these researches, vitamin D derivative which is a differentiation induction agent (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-179622 disclosure), isoprene derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-192073 disclosure), tocopherol (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-256181 disclosure), quinones derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-305955 disclosure), acyclic poly isoprenoid (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-316520 disclosure), benzoic acid derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-206765 disclosure), application to glycolipid (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-258100 disclosure) or other anticancer drug is reported.

But, there is not a drug which reaches to sufficient level on cancer therapy even in these researches, being effective vis-a-vis various cancer, the drug where safety is high is strongly desired.

[0005]

#### [Problems to be Solved by the Invention]

It is problem of this invention to have differentiation-inducing action, to offer useful compound as treatment and/or improvement medicine or other drug of malignant tumor, autoimmune disease, dermatological disease, parasite infection.

【0006】

本発明の目的は新規ベンズアミド誘導体、該誘導体を含有する制癌剤および該誘導体を含有する医薬品を提供することにある。

【0007】

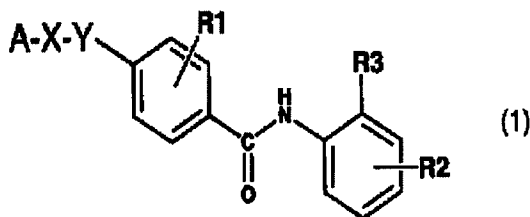
【課題を解決するための手段】

本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体が抗腫瘍効果を示すことを見だし、本発明を完成させた。

すなわち本発明は、[1] 式(1)[化 7]

【0008】

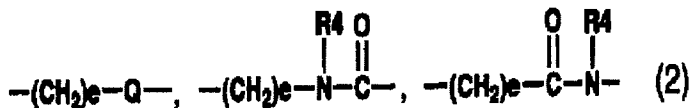
【化 7】



{式中、A は置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表し、X は直接結合または式(2)[化 8]}

【0009】

【化 8】



{式中、e は 0~4 の整数を表し、R4 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基}

【0006】

objective of this invention is to offer anticancer drug which contains novel benzamide derivative, said derivative and drug which contains said derivative.

【0007】

[Means to Solve the Problems]

this inventor in order that above-mentioned problem is solved, result of diligent investigation, discovered fact that novel benzamide derivative which possesses the differentiation-inducing action shows antineoplastic effect, complete of this invention.

Namely as for this invention, [1] Formula (1) [Chemical Formula 7]

【0008】

[Chemical Formula 7]

[In Formula, A to display optionally substitutable phenyl group or heterocycle (As substituent, from group which consists of alkoxy carbonyl group, phenyl group, heterocycle of perfluoroalkoxy group, carboxyl group, carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of halogen atom, hydroxy group, amino group, nitro group, cyano group, carbon number 1~4 group which is chosen 1 - 4 it possesses), as for the X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 8]]

【0009】

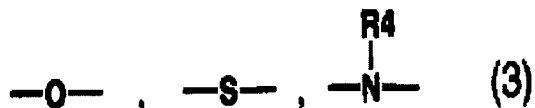
[Chemical Formula 8]

{In Formula, e to display integer 0 - 4, R4 to display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4, as for Q Formula (3) [Chemical Formula 3]}

ル基を表し、Q は式(3)[化 9]

[0010]

[化 9]

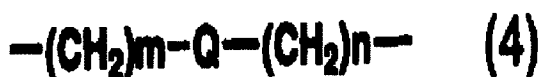


(式中、R4 は前記と同義。)で示される構造のいずれかを表す。

}で示される構造のいずれかを表し、Y は式(4)[化 10]

[0011]

[化 10]

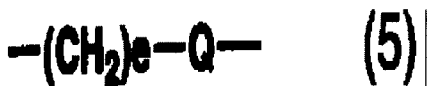


(式中、m は 1~4 の整数を表し、Q は前記と同義。n は 0~4 の整数を表す。)で示される構造を表し、R1 および R2 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表し、R3 は、アミノ基または水酸基を表す。

]で表されるベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩であり、また、[2] X が式(5)[化 11]

[0012]

[化 11]



(式中、e および Q は前記と同義。)で示される構造のいずれかである[1]記載のベンズアミド誘導体または薬理学的に許容される塩であり、また、[3] A が置換されていてもよいヘテロ環である[2]記載のベンズアミド誘導体または薬理学的

mula 9 ]}

[0010]

[Chemical Formula 9 ]

any of structure which is shown with (In Formula, as for R4 description above and synonymy. ) is displayed.

} With to display any of structure which is shown, as for the Y Formula (4) [Chemical Formula 10 ]

[0011]

[Chemical Formula 10 ]

structure which is shown with (In Formula, m to display integer 1 - 4, as for Q description above and synonymy. n displays integer 0 - 4. ) is displayed, R1 and R2 becoming independent respectively, displays perfluoroalkoxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4, R3 displays amino group or hydroxy group .

] With with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is displayed, in addition, [2] X Formula (5) [Chemical Formula 11 ]

[0012]

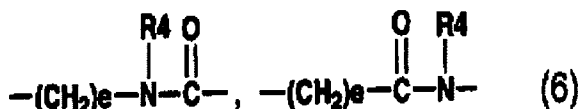
[Chemical Formula 11 ]

With benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in [1] which is any of structure which is shown with (In Formula, as for e and Q description above and synonymy. ), in addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which

に許容される塩であり、また、[4] A が置換されていてもよいピリジル基である[3]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[5] R1 および R2 が水素原子である[4]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[6] R3 がアミノ基である[5]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[7] X が式(6) [化 12]

【0013】

【化 12】



(式中、e および R4 は前記と同義。)で示される構造のいずれかである[1]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[8] A が置換されていてもよいヘテロ環である[7]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[9] A が置換されていてもよいピリジル基である[8]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[10] R1 および R2 が水素原子である[9]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[11] R3 がアミノ基である[10]記載のベンズアミド誘導体または薬理的に許容される塩であり、また、[12] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する抗癌剤であり、また、[13] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する医薬品である。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明でいう炭素数 1~4 とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。

すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数 2~8 を意味する。

【0015】

式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を 1~4 個を含む 5 員環または 6 員環からなる単環式複素環または 2 環式縮合複素環で、例えば単環

is stated in [2] where [3] A is the optionally substitutable heterocyclic ring, in addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in the [3] where [4] A is optionally substitutable pyridyl group, in addition, with benzamide derivative or the pharmacologically acceptable salt which is stated in [4] where [5] R1 and R2 is hydrogen atom, In addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in [5] where [6] R3 is amino group, in addition, [7] X Formula (6) [Chemical Formula 12]

【0013】

[Chemical Formula 12]

With benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in [1] which is a any of structure which is shown with (In Formula, as for e and R4 description above and synonymy. ), in addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in [7] where [8] A is the optionally substitutable heterocyclic ring, in addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in the [8] where [9] A is optionally substitutable pyridyl group, in addition, with benzamide derivative or the pharmacologically acceptable salt which is stated in [9] where [10] R1 and R2 is hydrogen atom, In addition, with benzamide derivative or pharmacologically acceptable salt which is stated in [10] where [11] R3 is amino group, in addition, [12] [1] - among compound which are stated in any of [11], with anticancer drug which contains at least one as active ingredient, in addition, [13] [1] - among compound which are stated in any of [11], it is a drug which contains at least one as active ingredient.

【0014】

[Embodiment of the Invention]

Below, this invention is explained in detail.

carbon number 1~4 as it is called in this invention, carbon number per unit substituent is displayed.

In case of namely, for example dialkyl-substituted, carbon number 2~8 is meant.

【0015】

heterocycle in compound which is shown with Formula (1), quinoline, isoquinoline, naphthyridine, furopyridine, thienopyridine, pyrrolo pyridine, oxazolopyridine, imidazolo pyridine, thiazolopyridine or other condensatio

式複素環としてはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾールなどを挙げることができる。

## 【0016】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

## 【0017】

炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

## 【0018】

炭素数 1~4 のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

## 【0019】

炭素数 1~4 のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

## 【0020】

炭素数 1~4 のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

## 【0021】

炭素数 1~4 のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

## 【0022】

炭素数 1~4 のアルキルチオ基とは、メチルチオ

n pyridine ring , benzofuran , benzothiophene , benzimidazole etc can be listed with pyridine , pyrazine , pyrimidine , pyridazine , thiophene , furan , pyrrole , pyrazole , isoxazole , isothiazole , imidazole , oxazole , thiazole , piperidine , piperazine , pyrrolidine , quinuclidine , tetrahydrofuran , morpholine , thiomorpholine etc, as 2 rings type condensed heterocycle monocyclic heterocycle which consists of 5 -member ring or 6-member ring where 1 - 4 is included or with 2 rings type condensed heterocycle , nitrogen atom or oxygen atom or sulfur atom as the for example monocyclic heterocycle .

## 【0016】

halogen atom , fluorine atom , chlorine atom , bromine atom , iodine atom can be listed.

## 【0017】

alkyl group of carbon number 1~4, for example methyl group , ethyl group , n- propyl group , isopropyl group , n- butyl group , isobutyl group , s-butyl group , t- butyl group etc can be listed.

## 【0018】

alkoxy group of carbon number 1~4, for example methoxy group , ethoxy group , n- propoxy group , isopropoxy group , allyl oxy group , n- butoxy group , isobutoxy group , s -butoxy group , t- butoxy group etc can be listed.

amino alkyl group of carbon number 1~4, for example aminomethyl group , 1- aminoethyl group , 2- aminopropyl group etc can be listed.

## 【0019】

alkyl amino group of carbon number 1~4, for example N - methylamino group , N, N- dimethylamino group , N, N- diethyl amino group , N- methyl -N- ethylamino group , N, N- diisopropylamino group etc can be listed.

## 【0020】

acyl group of carbon number 1~4, for example acetyl group , propanoyl group , butanoyl group can be listed.

## 【0021】

acyl amino group of carbon number 1~4, for example acetylamino group , propanoyl amino group , butanoyl amino group etc can be listed.

## 【0022】

alkyl thio group of carbon number 1~4, methylthio group

基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0023】

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0024】

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

【0025】

炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0026】

置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有するものを挙げることができる。

【0027】

薬理学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0028】

医薬品とは制癌剤の他、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/または改善薬を表す。

【0029】

式(1)で表される化合物において不斉炭素有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。

すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

, ethyl thio group , propyl thio group etc can be listed.

[0023]

perfluoroalkyl group of carbon number 1~4, for example trifluoromethyl group , pentafluoroethyl group etc can be listed.

[0024]

perfluoroalkyloxy group of carbon number 1~4, for example trifluoromethoxy group , penta fluoro ethoxy group etc can be listed.

[0025]

alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4, for example methoxycarbonyl group , ethoxy carbonyl group etc can be listed.

[0026]

alkyl group of optionally substitutable carbon number 1~4, for example methyl group , ethyl group , n- propyl group , isopropyl group , n- butyl group , isobutyl group , s-butyl group , t- butyl group etc and in this those which 1 - 4 possess group which is chosen can be listed from group which consists of halogen atom , hydroxy group , amino group , nitro group , cyano group , phenyl group , heterocycle as substituent .

[0027]

salt of acceptable compound , salt of hydrochloric acid , hydrobromic acid , sulfuric acid , phosphoric acid or other inorganic acid and acetic acid , lactic acid , tartaric acid , malic acid , succinic acid , fumaric acid , maleic acid , citric acid , benzoic acid , trifluoroacetic acid , p-toluenesulfonic acid , methane sulfonic acid or other organic acid which are regularly used with this field can be listed to pharmacological .

[0028]

drug other than anticancer drug , autoimmune disease , dermatological disease , parasite infection or other treatment and/or improvement medicine is displayed.

[0029]

When it possesses asymmetric carbon in compound which is displayed with the Formula (1), it can exist with form of mixture of stereoisomeric form which includes stereoisomeric form or racemic form which differs.

namely, this invention this way includes also various form which is stipulated, but these in same way you can use as active ingredient compound .

【0030】

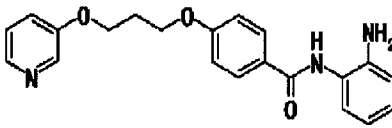
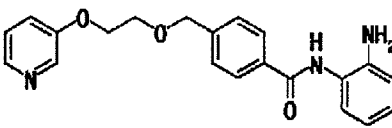
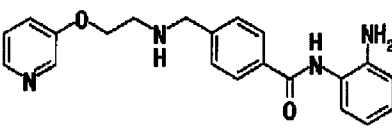
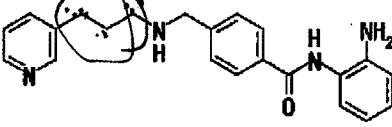
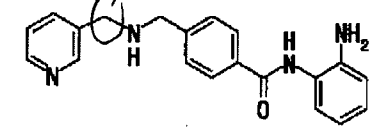
以下、本発明の式(1)で示される代表的化合物を表-1[表 1-表 10]に例示する。

なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0031】

【表 1】

表-1 その 1

化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

[0030]

Below, representative compound which is shown with Formula (1) of this invention is illustrated to Table 1 [Table 1 -Table 10 ].

Furthermore, this invention is not something which is limited as these examples.

[0031]

[Table 1 ]

Table 1 that 1

【0032】

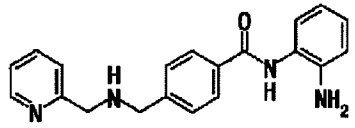
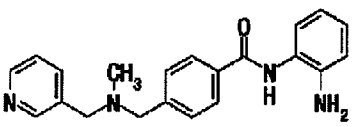
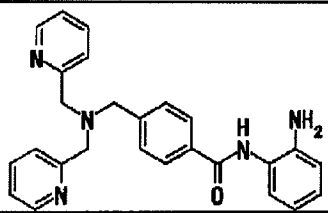
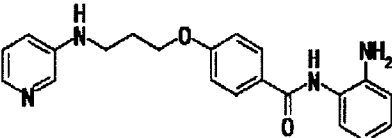
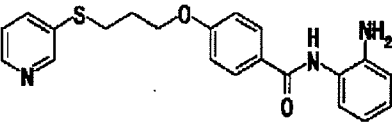
【表 2】

[0032]

[Table 2 ]

表-1 その 2

Table 1 that 2

化合物番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

【0033】

[0033]

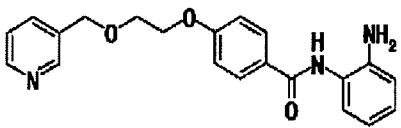
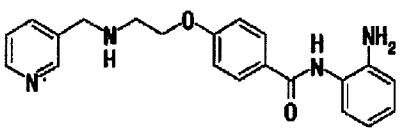
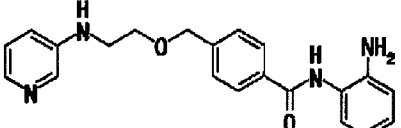
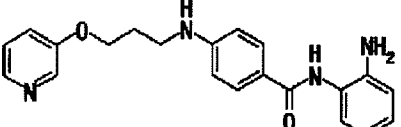
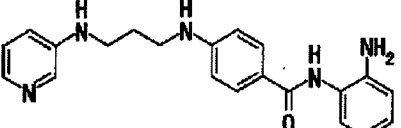
【表 3】

[Table 3 ]

表-1 その 3

Table 1 that 3



化合物番号	構造式
11	
12	
13	
14	
15	

【0034】

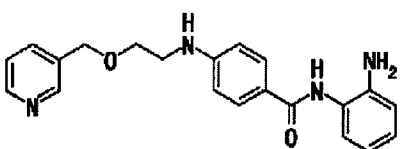
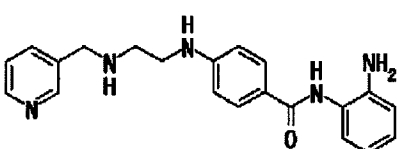
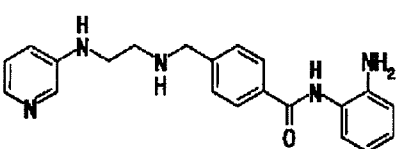
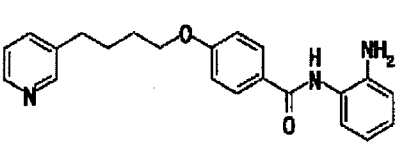
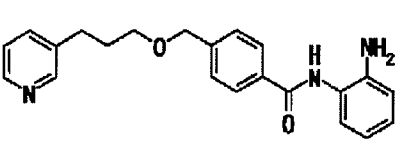
【表 4】

表-1 その 4

[0034]

[Table 4 ]

Table 1 that 4

化合物番号	構造式
16	
化合物番号	構造式
17	
化合物番号	構造式
18	
化合物番号	構造式
19	
化合物番号	構造式
20	

【0035】

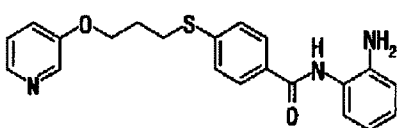
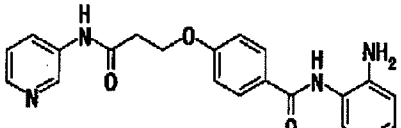
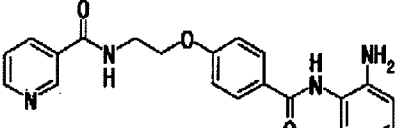
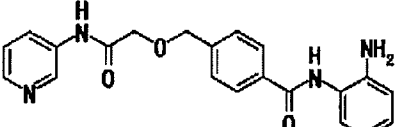
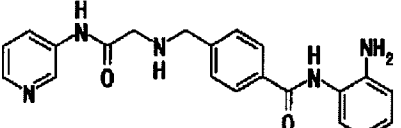
【表 5】

表-1 その 5

[0035]

[Table 5 ]

Table 1 that 5

化合物番号	構造式
21	
22	
23	
24	
25	

【0036】

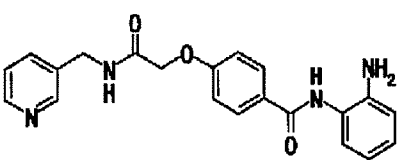
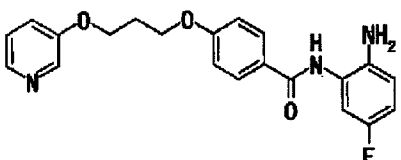
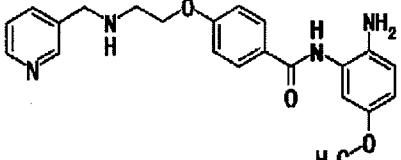
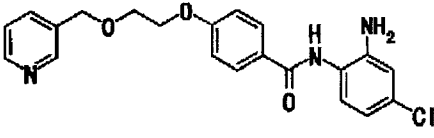
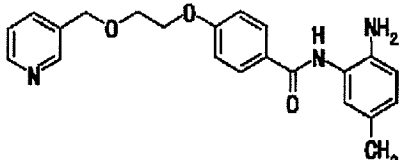
【表 6】

表-1 その 6

[0036]

[Table 6 ]

Table 1 that 6

化合物番号	構造式
26	
27	
28	
29	
30	

【0037】

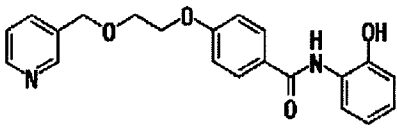
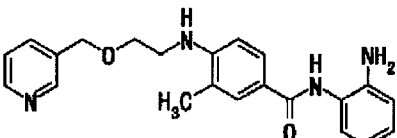
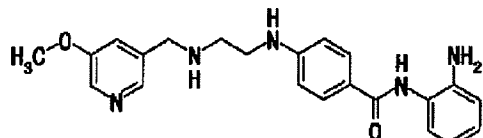
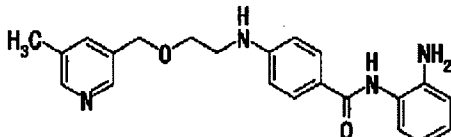
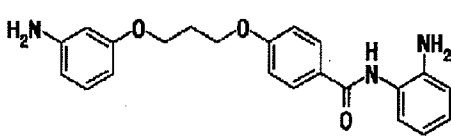
【表 7】

表-1 その 7

[0037]

[Table 7 ]

Table 1 that 7

化合物番号	構造式
31	
32	
33	
34	
35	

【0038】

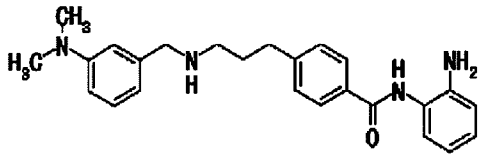
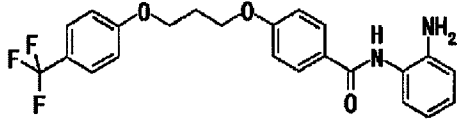
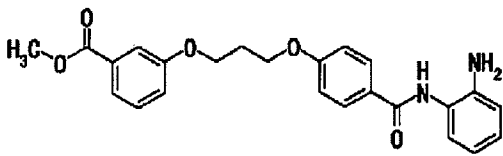
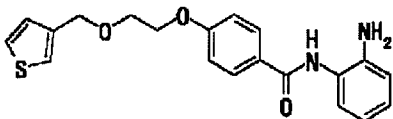
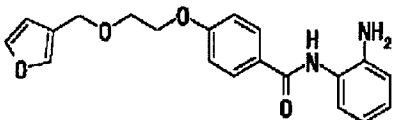
【表 8】

表-1 その 8

[0038]

[Table 8 ]

Table 1 that 8

化合物番号	構造式
36	
化合物番号	構造式
37	
化合物番号	構造式
38	
化合物番号	構造式
39	
化合物番号	構造式
40	

【0039】

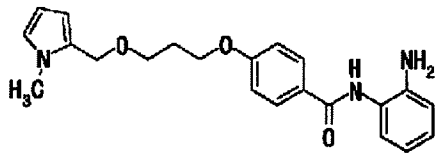
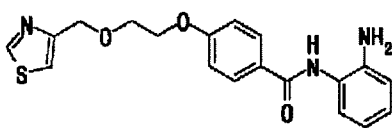
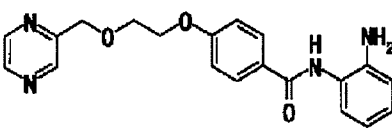
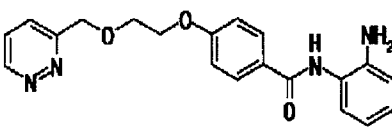
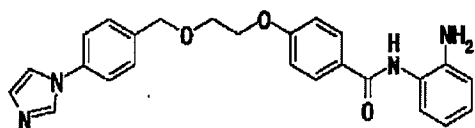
【表 9】

表-1 その 9

[0039]

[Table 9 ]

Table 1 that 9

化合物番号	構造式
41	
化合物番号	構造式
42	
化合物番号	構造式
43	
化合物番号	構造式
44	
化合物番号	構造式
45	

【0040】

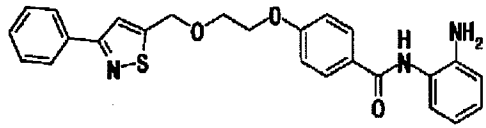
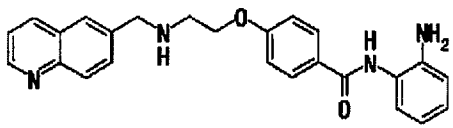
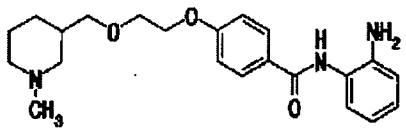
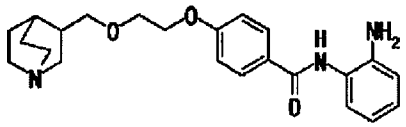
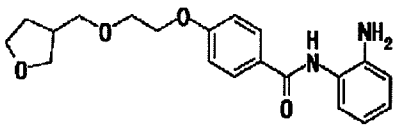
【表 10】

表-1 その 10

[0040]

[Table 10 ]

Table 1 that 10

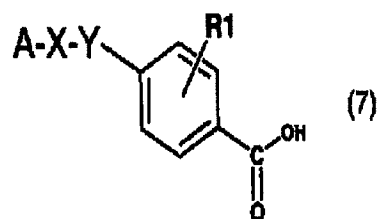
化合物番号	構造式
46	
47	
48	
49	
50	

本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(7)[化 13]

【0041】

【化 13】



It can produce compound of this invention , as in for example description belowwith method .

Formula (a ) (7) [Chemical Formula 13 ]

[0041]

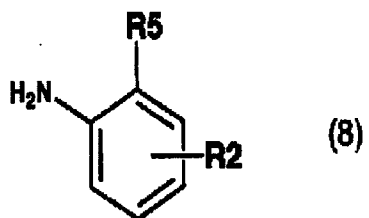
[Chemical Formula 13 ]



[式中、A、X、Y および R1 は前記と同義。]で示される化合物と式(8)[化 14]

【0042】

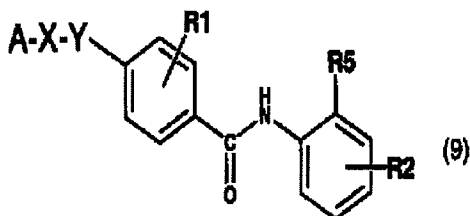
【化 14】



[式中、R2 は前記と同義。R5 は tert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表す。]で示される化合物を縮合反応に付して得られる式(9)[化 15]

【0043】

【化 15】



(式中、A、X、Y、R1、R2 および R5 は前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することにより本発明の化合物を得ることができる。

(b) 式(7)で示される化合物と式(10)[化 16]

【0044】

【化 16】

compound and Formula which are shown with [In Formula, as for A, X, Y and R 1 description above and synonymy. ] (8) [Chemical Formula 14 ]

[0042]

[Chemical Formula 14 ]

compound which is shown with [In Formula, as for R2 description above and synonymy. As for R5 hydroxy group which is protected with protecting group which is used for protected amino group or benzyl group or other conventional peptide formation reaction with protecting group which is used for the t- butoxy carbonyl group or other conventional peptide formation reaction is displayed. ] a attaching on condensation reaction , Formula which is acquired (9) [Chemical Formula 1 5 ]

[0043]

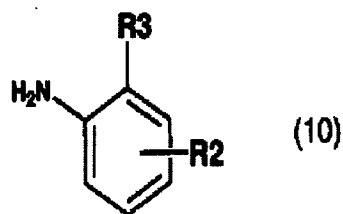
[Chemical Formula 15 ]

compound of this invention can be acquired by removing protecting group of the compound which is shown with (In Formula, as for A, X, Y, R1, R2 and R5 description above and synonymy. ).

compound and Formula which are shown with Formula (b ) (7) (10) [Chemical Formula 1 6 ]

[0044]

[Chemical Formula 16 ]



(式中、R2 および R3 は前記と同義。)で示される化合物を縮合反応に付すことによって本発明の化合物を得ることができる。

#### [0045]

(a)および(b)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。

例えば、式(7)で示される化合物と 2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは 4 -ニトロフェノールなどのフェノール類、または N-ヒドロキシスクシイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどの N-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分[式(8)で示される化合物または式(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

#### [0046]

また、カルボン酸成分[式(7)で示される化合物]を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分[式(8)で示される化合物または式(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

#### [0047]

また、カルボン酸成分[式(7)で示される化合物]をクロロ炭酸イソブチル、メタンスルホニルクロライドまたは p-ニトロベンゼンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分[式(8)で示される化合物または式(10)で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

#### [0048]

さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾロニウムクロ

compound which is shown with (In Formula, as for R2 and R3 description above and synonymy. ) it attaches on condensation reaction and can acquire compound of this invention even with thing.

#### [0045]

As for condensation reaction of (a ) and (b ), it can execute with method of amide bond formation reaction , for example active ester or mixed acid anhydride or acid chloride in conventional peptide .

compound and 2, 4 and 5 -trichloro phenol , penta chlorophenol or 4 -nitro phenol or other phenols , where it is shown with the for example Formula (7) or N- [hidoro kishisukushiimido ], condensing N- hydroxy benztriazole or other N- hydroxy compound , under existing of the d icyclohexyl carbodiimide , after converting to active ester , amine component [compound which is shown with Formula (8) or compound which is shownwith Formula (10)] with it is possible to do by fact that it condenses.

#### [0046]

In addition, after reacting with oxalyl chloride , thionyl chloride , phosphorous oxychloride etc, converting carboxylic acid component [compound which is shown with Formula (7)] to acid chloride , amine component [compound which is shown with Formula (8) or compound which is shownwith Formula (10)] with it is possible to do by factthat it condenses.

#### [0047]

In addition, after acquiring mixed acid anhydride by fact that it reacts with chloro carbon dioxide isobutyl , methane sulfonyl chloride or p- nitrobenzene sulfonyl chloride etc, amine component [compound which is shown with Formula (8) or compound which is shownwith Formula (10)] with to do by fact thatit condenses it is possible carboxylic acid component [compound which is shown with Formula (7)].

#### [0048]

Furthermore and, this said condensation reaction can also do, using dicyclohexyl carbodiimide , N, N'-carbonyl diimidazole , biphenyl phosphoric acid azido , diethyl cyanophosphonate , 2- chloro -1, 3- [jimechiruimidazor

ライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0049】

反応は、通常-20~+50 deg C で 0.5~48 時間行う。

用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。

必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0050】

式(9)で示される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。

例えば、式(9)において R5 が、tert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合は、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

【0051】

式(1)で示される化合物の塩は、式(1)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。

その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。

これらの塩もまたフリー体の式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0052】

式(1)で示される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0053】

本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/また

oniummukuroraido ] or other peptide condensation reagent with alone .

【0049】

It reacts, usually - 20 - with + 50 deg C 0.5 - 48 hours.

Other than for example benzene , toluene or other aromatic hydrocarbons , tetrahydrofuran , dioxane , diethyl ether or other ethers , methylene chloride , chloroform or other halogenated hydrocarbons , N, N- dimethylformamide , methanol , ethanol or other alcohols or you can list these mixture as the solvent which is used.

It reacts including organic base for example triethylamine or pyridine etc in accordance with necessary.

【0050】

As for removal of protecting group of compound which is shown with Formula (9), it is done with condition which is used for conventional peptide formation reaction .

When R5, it is a protected amino group with t- butoxy carbonyl group in for example Formula (9), it is possible to do deprotection reaction , by treating with hydrochloric acid or trifluoroacetic acid or other acid .

【0051】

salt of compound which is shown with Formula (1) can also obtain with reaction which produces compound which is shown with Formula (1), but in pharmacological it can form salt in acceptable acid and easy.

As acid , for example hydrochloric acid , hydrobromic acid , sulfuric acid , phosphoric acid or other inorganic acid and acetic acid , tartaric acid , fumaric acid , maleic acid , citric acid , benzoic acid , trifluoroacetic acid , p -toluenesulfonic acid or other organic acid can be listed.

And in same way as compound of Formula (1) of free compound you can use also these salt as active ingredient compound of this invention .

【0052】

compound which is shown with Formula (1) isolation and purification is possible from reaction mixture with conventional separation means , for example extraction method , recrystallization method , column chromatography or other method .

【0053】

novel benzamide derivative of this invention has had differentiation-inducing action , it is useful as malignant tumor , autoimmune disease , dermatological disease , parasitic

は改善剤として有用である。

ここで悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫生リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などを示す。

皮膚病とは乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎などを示す。

寄生虫感染症とは、マラリア感染症などの寄生虫の感染によって引き起こされる疾患を示す。

なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0054】

本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。

製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0055】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプ

te infection or other treatment and/or improving agent .

malignant tumor other than acute leukemia , chronic leukemia , malignant lymphoma , multiple myeloma , macroglobulinaemia or other hematopoietic tumor , you can list carcinoma of the colon , brain neoplasm , head and neck cancer , breast cancer , lung cancer , esophageal cancer , stomach cancer , liver cancer , gall bladder cancer , bile duct cancer , pancreatic cancer , islets of Langerhans cell cancer , kidney cell cancer , adrenal cortex cancer , bladder cancer , prostate cancer , testes neoplasm , ovarian cancer , uterine cancer , chorioma , thyroid cancer , malignancy carcinoid tumor , skin cancer , malignant melanoma , osteosarcoma , soft tissue sarcoma , neuroblastoma , Wilms tumor , retinoblastoma or other solid neoplasm here.

autoimmune disease rheumatism , nephritis , diabetes , systemic erythematodes , human autoimmunity raw lymphocyte proliferation characteristic lymph node symptom , immunity bud cellular lymph node symptom and Crohn's disease , ulcerative colitis etc are shown.

dermatological disease psoriasis , acne , eczema , endogenous eczema etc is shown.

parasite infection , disorder which is caused with infection of malaria infection or other parasite is shown.

Furthermore, as for object disorder of this invention there are not times when it is limited in these.

【0054】

As for active ingredient compound of this invention , being useful as drug , as for this it is used with form of general medicine formulation .

formulation is manufactured making use of filler , extender , binder , humectant , disintegrating agent , surfactant , lubricant or other diluent or vehicle which usually is used.

As this pharmaceutical formulation be able to select various form , making representative ones, you can list tablets , pill , powder , liquid , suspension , emulsion , granule , capsules , injectable (liquid , suspension etc) and suppository etc according to treatment objective .

【0055】

When it forms in form of tablets , various ones which are well known from until recently with this field as carrier can be used widely.

As example, for example lactose , fructose , starch , calcium carbonate , kaolin , crystalline cellulose , silicic acid or other vehicle , water , ethanol , propyl alcohol , single syrup , fructose solution , starch liquid , gelatin solu

ン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。

さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

#### 【0056】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。

その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

#### 【0057】

カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

#### 【0058】

注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。

この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

tion, carboxymethyl cellulose, shellac, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone or other binder, drying starch, sodium alginate, agar powder, croscarmellose calcium, starch, lactose or other disintegrating agent, sucrose, cocoa butter, hydrogenated oil or other breakdown inhibitor, quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate or other absorption promotor, glycerin, starch or other humectant, starch, lactose, kaolin, bentonite (DANA 71.3.1a.1-2), colloidal silicic acid or other adsorbent, talc, stearate, polyethylene glycol or other lubricant etc can be used.

Furthermore concerning tablets, it can make tablets, for example sugar-coated tablet, gelatin capsule, enteric wrap pill, film-coated tablet or two layers pill, multilayer pill which administers conventional coating according to need.

#### 【0056】

When it forms in form of pill, those of public knowledge can be used until recently widely with this field as carrier.

As example, you can list for example crystalline cellulose, lactose, starch, hardened vegetable oil, kaolin, talc or other vehicle, gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin or other binder, croscarmellose calcium, agar or other disintegrating agent etc.

#### 【0057】

capsules is manufactured mixing with various carrier which usually illustrated active ingredient compound at description above in accordance with the conventional method, being filled in hard gelatin capsule, flexible capsule etc.

#### 【0058】

When it manufactures, as injectable liquid, emulsion and suspension are done sterilization, it is desirable, forms in these form, at same time when to be a blood and an isotonic, in this field as diluent common use those which are done. for example water and ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxy conversion isostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters etc can be used.

In case of this in order to manufacture solution of isotonicity salt, fructose of necessary quantity or it is possible to contain glycerin in the pharmaceutical formulation, in addition to add conventional solubilizer, buffer, anesthetic etc is possible.

## 【0059】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

## 【0060】

さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

## 【0061】

本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約 1~70 重量%、好ましくは約 5~50 重量%とするのがよい。

## 【0062】

本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。

例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。

坐剤の場合は直腸内投与される。

## 【0063】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重 1kg 当り、一日約 0.0001~100mg 程度とするのがよい。

また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約 0.001~1,000mg の範囲で含有されることが望ましい。

## 【0064】

## [0059]

When it forms in form of suppository , those of prior public knowledge can be used widely as carrier .

As example, esters , polyethylene glycol etc of for example semisynthetic glyceride , cacao butter , higher alcohol , higher alcohol can be listed.

## [0060]

Furthermore according to need colorant , preservative , fragrance , flavor agent , sweetener etc and it is possible also to contain other drug in pharmaceutical formulation .

## [0061]

this invention remains and others quantity of active ingredient compound which it should contain in pharmaceutical formulation especially without being limited is appropriately selected from broad range , but it is good usually to make approximately 1 - 70 weight % , preferably approximately 5 - 50 weight % in formulation composition .

## [0062]

this invention remain and others as for administration method of pharmaceutical formulation as for especially restriction not to be, it is prescribed with extent of the age , gender , disorder of various formulation type , patient and method which responds to other condition .

In case of for example tablets , pill , liquid , suspension , emulsion , granule and capsules , oral dosage it is done , case of the injectable , or mixing with fructose , amino acid or other conventional supplemental liquid with a lone , intravenous administration it is done , furthermore in intramuscular , subcutaneous or intraperitoneal administration is done with according to need alone .

In case of suppository intrarectal administration it is done .

## [0063]

this invention remains and others dose of pharmaceutical formulation is selected appropriately by extent and other condition of age , gender , disorder of the administration method , patient , but it is good to make body weight per kg , one day approximately 0.0001 - 100 mg extent , as quantity of active ingredient compound usually .

In addition it is desirable in formulation of dosage unit form for active ingredient compound to be contained in range of approximately 0.001 - 1,000 mg .

## [0064]

本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0065】

#### 【実施例】

以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、表題の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

【0066】

#### 実施例 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド (表-1:化合物番号 1)の合成

(1-1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 1.0g(6mmol)、3-ブロモプロパノール 0.84g(6mmol)、トリフェニルホスフィン 1.6g(6mmol)の THF(20ml)溶液に、アゾジカルボン酸ジエチルエステル 1.1g(6mmol)を加え 1 時間撹拌した。

反応混合物を濃縮後、酢酸エチルと水で分配した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、4-(3-ブロモプロポキシ)安息香酸エチル 1.1g(収率 63%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H,t,J=7.3Hz), 2.29-2.39(2H,m), 3.61(2H,t,J=6.6Hz), 4.17(2H,t,J=5.9Hz), 4.35(2H,q,J=7.3Hz), 6.92(2H,d,J=8.8Hz),8.00(2H,d,J=8.8Hz).

【0067】

(1-2) 水素化ナトリウム(60%油性)70mg(1.8mmol)を DMF(5ml)に懸濁し、-15 deg C に冷却した。

これに、3-ヒドロキシピリジン 170mg(1.8mmol)の DMF(2ml)溶液を滴下した。

30 分間撹拌後、工程(1-1)の化合物 500mg(1.8mmol)の DMF(3ml)溶液を滴下した。

5 時間撹拌後、反応溶液に酢酸エチルと水を加えた。

compound or its salt which are displayed with Formula (1) of the this invention do not show toxicity in dose which shows effect in the pharmacological .

[0065]

#### [Working Example (s )]

Below this invention is explained in detail with Working Example , but this invention is not something which is limited in these.

Furthermore, number inside parenthesis of title is number of compound which was illustrated to detailed description .

[0066]

#### Working Example 1

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - synthesis of [3 - (pyridine -3- yloxy ) propoxy ] benzamide (Table 1 :compound number 1 )

(1 - 1) 4 -hydroxybenzoic acid ethyl 1.0g (6 mmol ) , 3 -bromo propanol 0.84g (6 mmol ) , in THF (20 ml ) solution of triphenyl phosphine 1.6g (6 mmol ) , 1 hour it agitated including diethyl azodicarboxylate ester 1.1g (6 mmol ) .

reaction mixture after concentrating, was distributed with ethylacetate and thewater.

After drying, it concentrated organic layer with anhydrous magnesium sulfate , refined with silica gel column chromatography (solvent ;hexane :ethylacetate =9 : 1 ) , 4 - it acquired (3 -bromo propoxy ) ethyl benzoate 1.1g (yield 63% ) as colorless oil .

<sup>1</sup>Hnmr (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ ppm :1.38 (3 H, t, J=7.3Hz ) , 2.29 - 2.39 (2 H, m ) , 3.61 (2 H, t, J=6.6Hz ) , 4.17 (2 H, t, J=5.9Hz ) , 4.35 (2 H, q, J=7.3Hz ) , 6.92(2 H, d, J=8.8Hz ) , 8.00 (2 H, d, J=8.8Hz ) .

[0067]

(1 - 2) sodium hydride (60% oily ) suspension it did 70 mg (1.8 mmol ) in DMF (5 ml ) , -cooled in 15 deg C.

3 -hydroxypyridine 170mg DMF (2 ml ) solution of (1.8 mmol ) was dripped to this.

30 min agitation later, DMF (3 ml ) solution of compound 500mg (1.8 mmol ) of the step (1 - 1) was dripped.

5 hours agitation later, ethylacetate and water were added to the reaction solution .

有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]安息香酸エチル 0.5g(収率 95%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H,t, J=7.3Hz), 2.26-2.88(2H,m), 4.19-4.25(4H,m), 4.34(2H,q,J=7.3Hz), 6.94(2H,d,J=9.5Hz), 7.20-7.22(2H,m), 8.00(2H,d,J=8.8Hz), 8.21-8.23(1H,m), 8.33(1H,br.s).

#### 【0068】

(1-3) 工程(1-2)の化合物 460mg(1.5mmol)をメタノール 4ml に溶解した。

これに、水酸化リチウム 67mg(1.6mmol)水溶液(2ml)を加え、50 deg C で 5 時間反応した。

反応液を濃縮後、希塩酸水溶液で中和(pH5)した。

析出した白色固体を濾集し、4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]安息香酸 350mg(収率 83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.19-2.24(2H,m), 4.19-4.24(4H,m), 7.03(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.43(2H,m), 7.88(2H,d,J=8.8Hz), 8.16(1H,d,J=4.4Hz), 8.30(1H,d,J=2.9Hz).

#### 【0069】

(1-4) o-フェニレンジアミン 108g(1.0mol)のジオキサン(1000ml)溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(500ml)を加え、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート 218g(1.1mol)のジオキサン(500ml)溶液を加えた。

室温で 6 時間攪拌後、一晩放置した。

溶媒を 1/2 容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム)で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより N-tert-ブトキシカルボニル-o-フェニレンジアミン 68.4g(収率 32%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H,s), 3.75(2H,s), 6.26(1H,s), 6.77(1H,d,J=8.1Hz), 6.79(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.00(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.27(1H,d,J=8.1Hz).

With physiological saline after washing, it dried organic layer with anhydrous sodium sulfate, concentrated and 4 - it acquired [3 - (pyridine -3- yloxy ) propoxy ] ethyl benzoate 0.5g (yield 95% ) as white solid .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; de ppm : 1.38 ( 3 H , t , J=7.3Hz ), 2.26 - 2.88 ( 2 H , m ), 4.19 - 4.25 ( 4 H , m ), 4.34 ( 2 H , q , J=7.3Hz ), 6.94 ( 2 H , d , J=9.5Hz ), 7.20 - 7.22 ( 2 H , m ), 8.00 ( 2 H , d , J=8.8Hz ), 8.21 - 8.23 ( 1 H , m ), 8.33 ( 1 H , br.s ).

#### 【0068】

compound 460mg (1.5 mmol ) of (1 - 3) step (1 - 2) was as melted in methanol 4ml .

In this, 5 hours it reacted with 50 deg C including lithium hydroxide 67mg (1.6 mmol ) aqueous solution (2 ml ).

reaction mixture after concentrating, it neutralized (pH 5 ) with dilute aqueous hydrochloric acid solution .

white solid which it precipitated was filtered, 4 - [3 - (pyridine -3- yloxy ) propoxy ] benzoic acid 350mg (yield 83% ) was acquired.

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) ; de ppm : 2.19-2.24 ( 2 H , m ), 4.19 - 4.24 ( 4 H , m ), 7.03 ( 2 H , d , J=8.8Hz ), 7.29 - 7.43 ( 2 H , m ), 7.88 ( 2 H , d , J=8.8Hz ), 8.16 ( 1 H , d , J=4.4Hz ), 8.30 ( 1 H , d , J=2.9Hz ).

#### 【0069】

dioxane (500 ml ) solution of under ice cooling , di-tert-butyl dicarbonate 218g (1.1 mol ) was added to dioxane (1000 ml ) solution of (1 - 4) o-phenylenediamine 108g (1.0 mol ) including 1 normal sodium hydroxide water solution (500 ml ).

6 hours after stirring , overnight it left with room temperature .

After concentrating solvent to 1/2 permitting/inserting, it extracted with ethylacetate .

It acquired N- tert-butoxy carbonyl -o-phenylenediamine 68.4g (yield 32% ) it refined residue which after washing, removing drying and solvent with saturated saline , acquired organic layer with silica gel column chromatography (solvent ; chloroform ), by washing solid which is acquired with ethyl ether as white solid .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; de ppm : 1.51 ( 9 H , s ), 3.75 ( 2 H , s ), 6.26 ( 1 H , s ), 6.77 ( 1 H , d , J=8.1Hz ), 6.79 ( 1 H , dd , J=7.3 , 8.1Hz ), 7.00 ( 1 H , dd , J=7.3 , 8.1Hz ), 7.27 ( 1 H , d , J=8.1Hz ).



## 【0070】

(1-5) 工程(1-3)の化合物 170mg(0.6mmol)、トリエチルアミン0.15ml、4-ジメチルアミノピリジン 13 mg のアセトニトリル(5ml)溶液に p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 140mg を加え 20 分間撹拌した。

これに、工程(1-4)の化合物 130mg を加え、10 時間撹拌した。

反応液をクロロホルムにて希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド 160mg(収率 55%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H,s), 2.28-2.37(2H,m), 4.20-4.26(4H,m), 6.89-6.98(3H,m), 7.11-7.24(5H,m), 7.75(1H,dd,J=1.5,8.1 Hz), 7.93(2H,d,J=8.8Hz), 8.21-8.24(1H,m), 8.33-8.34(1H,m), 9.05(1H,br.s).

## 【0071】

(1-6) 工程(1-5)の化合物 130mg をジオキサン 3 ml に溶解し、4 deg C に冷却した。

これに、4 規定塩酸-ジオキサン溶液 1ml を加え、3 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。

有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアミド 100mg(定量的)を白色固体として得た。

mp. 165-168 deg C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.20-2.25(2H,m), 4.07-4.25(4H,m), 4.86(2H,s), 6.56-6.62(1H,m), 6.76-6.79(1H,m), 6.93-7.15(4H,m), 7.30-7.43(2H,m), 7.96(2H,d,J=8.8Hz), 8.16-8.32(2H,m), 9.54(1H,s).

## 【0072】

## 実施例 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-3-イルオキ

## 【0070】

compound 170mg of (1 - 5) step (1 - 3) (0.6 mmol ), 20 min it agitated in acetonitrile (5 ml ) solution of triethylamine 0.1 5ml , 4- dimethylamino pyridine 13mg including p- nitrobenzene sulfonyl chloride 140mg .

In this, 10 hours it agitated including compound 130mg of step (1 - 4).

After diluting reaction mixture with chloroform , organic layer was washed with the saturated aqueous sodium bicarbonate solution .

After drying, it concentrated with anhydrous sodium sulfate , furthermore refined with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate ), N- [2 - (N- t- butoxy carbonyl ) amino phenyl ] - 4 - it acquired [3 - (pyridine -3 - yloxy ) propoxy ] benzamide 160mg (yield 55% ) as the white solid .

<sup>1</sup>Hnmr (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de ppm :1.51 (9 H, s ), 2.28 - 2.37 (2 H, m ), 4.20 - 4.26 (4 H, m ), 6.89 - 6.98 (3 H, m ),7.11 - 7.24 (5 H, m ), 7.75 (1 H, dd, J=1.5, 8.1Hz ), 7.93 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.21 - 8.24 (1 H, m ), 8.33 - 8.34 (1 H, m ), 9.05 (1 H, br.s ).

## 【0071】

It melted compound 130mg of (1 - 6) step (1 - 5) in dioxane 3ml , cooled in 4 deg C.

In this, 3 hours it agitated including 4 normal hydrochloric acid -dioxane solution 1ml .

ethylacetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution were added to reaction mixture .

You washed organic layer with saturated saline , after drying, concentrated with anhydrous sodium sulfate , N- (2 -amino phenyl ) - 4 - you acquired [3 - (pyridine -3 - yloxy ) propoxy ] benzamide 100mg (quantitative ) as the white solid .

mp.165-168deg C.

<sup>1</sup>Hnmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) ;de ppm :2.20-2.25 (2 H, m ), 4.07 - 4.25 (4 H, m ), 4.86 (2 H, s ), 6.56 - 6.62 (1 H, m ), 6.76 -6.79 (1 H, m ), 6.93 - 7.15 (4 H, m ), 7.30 - 7.43 (2 H, m ), 7.96 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.16 - 8.32 (2 H, m ), 9.54(1 H, s ).

## 【0072】

## Working Example 2

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - synthesis of [2 - (pyridine

シ)エトキシメチル]ベンズアミド (表-1:化合物番号 2)の合成

(2-1) 水素化ナトリウム(60%油性)2.2g の DMF (60ml)懸濁液に 3-ヒドロキシピリジン 5g(52mmol)を加え、4 deg C で 30 分間撹拌した。

これにブromo酢酸エチル 5.8ml(52mmol)を加え、6 時間撹拌した。

反応液を濃縮後、酢酸エチルと水を加え分配した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)で精製し、(ピリジン-3-イルオキシ)酢酸エチル 4.3g(収率 45%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30(3H,t,J=7.3Hz), 4.28(2H,q,J=7.3Hz), 4.67(2H,s), 7.18-7.24(2H,m), 8.27-8.35(2H,m).

#### 【0073】

(2-2) 水素化リチウムアルミニウム 0.5g(13mmol)の THF(20ml)懸濁液を-78 deg C に冷却し、工程(2-1)の化合物 1.2g(6.6mmol)を加えた。

3 時間撹拌後、水を加えて撹拌した。

不溶物を濾過により除いた後、濃縮して 2-(ピリジン-3-イルオキシ)エタノール 0.8g(収率 86%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.00(2H,t,J=4.4Hz), 4.14(2H,t,J=4.4Hz), 7.22-7.27(2H,m), 8.23(1H,t,J=2.9Hz), 8.32-8.36(1H,m).

#### 【0074】

(2-3) 水素化ナトリウム(60%油性)30mg の DMF (3ml)懸濁液を 4 deg C に冷却後、工程(2-2)の化合物 100mg(0.7mmol)を加えた。

室温に戻し 30 分間撹拌した後、再び 4 deg C に冷却した。

これに 4-ブromoメチル安息香酸メチルを加え、室温にて 5 時間反応した。

反応液を濃縮後、酢酸エチルと水で分配した。

有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。

-3- yloxy ) ethoxymethyl ] benzamide (Table 1 :compound number 2 )

(2 - 1) sodium hydride (60% oily ) in DMF (60 ml ) suspension of 2.2 g 30 min itagitated with 4 deg C 3 -hydroxypyridine 5g including (52 mmol ).

6 hours it agitated in this including ethyl bromoacetate 5.8ml (52 mmol ).

reaction mixture after concentrating, was distributed including ethylacetate andwater.

organic layer with saturated saline after washing, was dried with anhydrous sodium sulfate .

This after concentrating, it refined with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate ), it acquired(pyridine -3- yloxy ) ethylacetate 4.3g (yield 45% ) as oil .

<sup>1</sup>Hnmr (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ ppm :1.30 ( 3 H, t, J=7.3Hz ), 4.28 ( 2 H, q, J=7.3Hz ), 4.67 ( 2 H, s ), 7.18 - 7.24 ( 2 H, m ), 8.27 - 8.35( 2 H, m ).

#### 【0073】

THF (20 ml ) suspension of (2 - 2) lithium aluminum hydride 0.5g (13 mmol ) - was cooled in 78 deg C, the compound 1.2g (6.6 mmol ) of step (2 - 1) was added.

It agitated 3 hours agitation later, including water.

After excluding insoluble matter due to filtration, concentrating, 2 - itacquired (pyridine -3- yloxy ) ethanol 0.8g (yield 86% ).

<sup>1</sup>Hnmr (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ ppm :4.00 ( 2 H, t, J=4.4Hz ), 4.14 ( 2 H, t, J=4.4Hz ), 7.22 - 7.27 ( 2 H, m ), 8.23 ( 1 H, t, J=2.9Hz ), 8.32 - 8.36( 1 H, m ).

#### 【0074】

(2 - 3) sodium hydride (60% oily ) DMF (3 ml ) suspension of 30 mg after cooling, the compound 100mg (0.7 mmol ) of step (2 - 2) was added to 4 deg C.

Again you reset to room temperature and 30 min after agitating, you cooledin 4 deg C.

5 hours it reacted to this with room temperature including 4 -bromomethyl methyl benzoate .

reaction mixture after concentrating, was distributed with ethylacetate and thewater.

With physiological saline after washing, it dried organic layer with anhydrous magnesium sulfate andconcentrated.

これを、シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)で精製し、4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]安息香酸メチル 88mg(定量的)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.86-3.89(2 H,m), 3.92(3H,s), 4.20-4.24(2H,m), 4.69(2H,s), 7.18-7.26(2H,m), 7.43(2H,d,J=8.8Hz), 8.03(2 H,d,J=8.1Hz), 8.22-8.25(1H,m), 8.34-8.36(1H, m).

[0075]

(2-4) 工程(2-3)の化合物 80mg(0.3mmol)をメタノール 0.5ml に溶解し、水酸化リチウム 13mg(0.3mmol)の水溶液(0.3ml)を加えた。

6 時間撹拌した後、反応液を濃縮した。

濃縮物をジクロロメタン 4ml に懸濁し、オキサリルクロリド 0.1ml を加え、2 時間撹拌した。

反応溶液を濃縮後、さらにトルエンを加え 2 回共沸した。

これにジクロロメタン 3ml を加え、さらに実施例 1 の工程(1-4)の化合物 100mg(0.48mmol)とピリジン 0.4ml のジクロロメタン(2ml)溶液を加え、1 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加え分配した。

有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)にて精製を行い、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]ベンズアミド 122mg(収率 97%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H,s), 3.86-3.90(2H,m), 4.21-4.24(2H,m), 4.70(2H, s), 6.88(1H,m), 7.13-7.26(6H,m), 7.46(2H,d,J=7.9Hz), 7.79-7.82(1H,m), 7.95(2H,d,J=8.2Hz), 8.22-8.24(1H,m), 8.34(1H,m), 9.18(1H,br.s).

[0076]

(2-5) 工程(2-4)の化合物 110mg(0.23mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液を 4 deg C に冷却後、10%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 1ml を加え、4 時間撹拌した。

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、分配した。

This, was refined with [shirikagerumukuromatografii] (solvent ;ethylacetate ), 4 - [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethoxymethyl ] methyl benzoate 88mg (quantitative ) was acquired.

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm :3.86-3.89 (2 H, m ), 3.92 (3 H, s ), 4.20 - 4.24 (2 H, m ), 4.69 (2 H, s ), 7.18 - 7.26(2 H, m ), 7.43 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.03 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.22 - 8.25 (1 H, m ), 8.34 - 8.36 (1 H, m ).

[0075]

compound 80mg (0.3 mmol ) of (2 - 4) step (2 - 3) was dissolved in methanol 0.5ml , aqueous solution (0.3 ml ) of lithium hydroxide 13mg (0.3 mmol ) was added.

6 hours after agitating, reaction mixture was concentrated.

Suspension it did concentrate in dichloromethane 4ml , 2 hours it agitated including oxalyl chloride 0.1 ml .

reaction solution after concentrating, twice azeotropic boiling was done furthermore including toluene .

1 hour it agitated in this including dichloromethane 3ml , furthermore compound 100mg of step (1 - 4) of Working Example 1 (0.48 mmol ) with including dichloromethane (2 ml ) solution of pyridine 0.4ml .

It distributed in reaction mixture including ethylacetate and water.

organic layer with physiological saline after washing, was dried with anhydrous sodium sulfate .

After concentrating, it refined with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate ), N- [2 - (N- t- butoxy carbonyl ) amino phenyl ] - 4 - it acquired [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethoxymethyl ] benzamide 122mg (yield 97% ) as pale yellow solid .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm :1.51 (9 H, s ), 3.86 - 3.90 (2 H, m ), 4.21 - 4.24 (2 H, m ), 4.70 (2 H, s ), 6.88(1 H, m ), 7.13 - 7.26 (6 H, m ), 7.46 (2 H, d, J=7.9Hz ), 7.79 - 7.82 (1 H, m ), 7.95 (2 H, d, J=8.2Hz ), 8.22 - 8.24 (1 H, m ), 8.34 (1 H, m ), 9.18 (1 H, br.s ).

[0076]

dichloromethane (1 ml ) solution of compound 110 mg (0.23 mmol ) of (2 - 5) step (2 - 4) after cooling, 4 hours was agitated in 4 deg C including 10% trifluoroacetic acid -dichloromethane solution 1ml .

It distributed in reaction solution including saturated aqueous sodium bicarbonate solution and ethylacetate .

有機層を生理食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エトキシメチル]ベンズアミド 88mg(定量的)を淡黄色固体として得た。

mp. 112-114 deg C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.96-3.90(2 H,m), 4.21-4.24(2H,m), 4.70(2H,s), 6.78-6.87(2H,m), 7.21-7.36(4H,m), 7.47(2H,d,J=8.6Hz), 7.89(2H,d,J=8.2Hz), 7.95(1H,br.s), 8.21-8.24(1 H,m), 8.31-8.33(1H,m).

【0077】

### 実施例 3

N-(2-アミノフェニル)-4-{{2-(ピリジン-3-イルオキシ)-エチルアミノ}メチル}ベンズアミド (表-1:化合物番号 3)の合成

(3-1) 実施例 2 の工程(2-1)の化合物 0.59g(3.3 mmol)と 4-アミノメチル安息香酸メチル 0.60g(3.0 mmol)のキシレン(6ml)懸濁液に、DBU0.98ml (6.6mmol)を加え 80 deg C で 3 時間加熱攪拌した。

これに酢酸エチル 50ml を加えた。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10ml を加え洗浄した後に、飽和食塩水 10ml で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。

これにメタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより 4-{{2-(ピリジン-3-イルオキシ)アセチルアミノ}メチル}安息香酸メチルを 0.65g(収率 72%)得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.91(3H,s), 4.61(2H,s), 4.62(2H,d,J=5.1Hz), 7.00(1H,s), 7.17-7.30(2H,m), 7.35(2H,d,J=8.8Hz), 8.01(2H,d,J=8.1Hz), 8.31(1H,dd,J=1.5,4.4Hz), 8.35(1H,d,J=2.9Hz).

【0078】

(3-2) 工程(3-1)の化合物 0.6g(2mmol)の THF 溶液にボラン-ジメチルスルフィド錯体 0.44ml(4.8 mmol)を加え、4 時間加熱還流した。

反応液に濃塩酸 10 滴を加え、40 deg C で 3 時間攪拌した。

反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。

With physiological saline after washing, it dried organic layer with anhydrous sodium sulfate ,concentrated, N- (2 -amino phenyl ) - 4 - it acquired [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethoxymethyl ] benzamide 88mg (quantitative ) as the pale yellow solid .

mp.112-114deg C.

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm :3.96-3.90 (2 H, m ), 4.21 - 4.24 (2 H, m ), 4.70 (2 H, s ), 6.78 - 6.87 (2 H, m ), 7.21 -7.36 (4 H, m ), 7.47 (2 H, d, J=8.6Hz ), 7.89 (2 H, d, J=8.2Hz ), 7.95 (1 H, br.s ), 8.21 - 8.24 (1 H, m ), 8.31 - 8.33 (1 H, m ).

【0077】

### Working Example 3

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - synthesis of {[2 - (pyridine -3- yloxy ) -ethylamino ] methyl } benzamide (Table 1 :compound number 3 )

compound 0.59g of step (2 - 1) of (3 - 1) Working Example 2 (3.3 mmol ) with 4 -aminomethyl methyl benzoate 0.60g in the xylene (6 ml ) suspension of (3.0 mmol ), 3 hours heat and stir it did with 80 deg C including the DBU0.98ml (6.6 mmol ).

ethylacetate 50ml was added to this.

After washing including saturated aqueous sodium bicarbonate solution 10ml , you washed with saturated saline 10ml , dried organic layer with anhydrous sodium sulfate and concentrated.

In this filtering and 4 - {[2 - (pyridine -3- yloxy ) acetyl amino ] methyl } methyl benzoate 0.65 g (yield 72% ) was acquired by dried solid which was precipitated including methanol and the diisopropyl ether .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm :3.91 (3 H, s ), 4.61 (2 H, s ), 4.62 (2 H, d, J=5.1Hz ), 7.00 (1 H, s ), 7.17 - 7.30 (2 H, m ), 7.35(2 H, d, J=8.8Hz ), 8.01 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.31 (1 H, dd, J=1.5, 4.4Hz ), 8.35 (1 H, d, J=2.9Hz ).

【0078】

4 hours heating and refluxing it made THF solution of compound 0.6g (2 mmol ) of (3 - 2) step (3 - 1) including borane -dimethyl sulfide complex 0.44ml (4.8 mmol ).

In reaction mixture 3 hours it agitated with 40 deg C including concentrated hydrochloric acid 10 drop.

reaction mixture after concentrating, was distributed including ethylacetate and saturated aqueous sodium bicarbonate

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}安息香酸メチル 0.37g(収率 64%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.04(2H,t,J=4.9Hz), 3.91(3H,s), 3.94(2H,s), 4.13(2H,t,J=5.3Hz), 7.16-7.24(2H,m), 7.43(2H,d,J=8.6Hz), 8.01(2H,d,J=8.2Hz), 8.21-8.23(1H,m), 8.31-8.32(1H,m).

#### 【0079】

(3-3) 工程(3-2)の化合物 0.36g(1.25mmol)のジオキサン(10ml)-水(5ml)溶液に、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5mlを加えた。

氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート 330mg(1.5mmol)を加えた。

室温に戻し 2 時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルと生理食塩水を加え、分配した。

有機層を生理食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)で精製し、4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}安息香酸メチル 0.45g(収率 93%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.41(major 9H,s), 1.51(minor 9H,s), 3.57(minor 2H,br.s), 3.67(major 2H,br.s), 3.92(3H,s), 4.08(minor 2H,br.s), 4.17(major 2H,br.s), 4.61(2H,s), 7.14-7.23(2H,m), 7.31(2H,br.s), 7.98-8.01(2H,m), 8.21-8.26(2H,m). 回転異性体の混合物。

#### 【0080】

(3-4) 工程(3-3)の化合物 0.45g(1.1mmol)のメタノール(4ml)溶液に水酸化リチウム 50mg(1.2mmol)の水溶液(2ml)を加え、60 deg Cで 2 時間攪拌した。

室温まで冷却後、希塩酸で中和(pH4)した。

反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し

te solution .

organic layer with saturated saline after washing, after drying, was concentrated with anhydrous sodium sulfate .

It refined concentrate with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate :methanol =10:1 ), 4 - it acquired {[2 - (pyridine -3- yloxy ) ethylamino ] methyl } methyl benzoate 0.37g (yield 64% ) as colorless oil .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ ppm : 3.04 ( 2 H , t , J=4.9Hz ) , 3.91 ( 3 H , s ) , 3.94 ( 2 H , s ) , 4.13 ( 2 H , t , J=5.3Hz ) , 7.16 - 7.24 ( 2 H , m ) , 7.43 ( 2 H , d , J=8.6Hz ) , 8.01 ( 2 H , d , J=8.2Hz ) , 8.21 - 8.23 ( 1 H , m ) , 8.31 - 8.32 ( 1 H , m ) .

#### 【0079】

dioxane of compound 0.36g (1.25 mmol ) of (3 - 3) step (3 - 2) (10 ml ) - 3 rule sodium hydroxide water solution 0.5ml were added to water (5 ml ) solution .

under ice cooling , di-t-butyl dicarbonate 330mg (1.5 mmol ) was added.

You reset to room temperature and 2 hours after agitating, you distributed in reaction mixture including ethylacetate and physiological saline .

After washing organic layer with physiological saline , it dried with anhydrous sodium sulfate .

After concentrating, it refined with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate ) , 4 - acquired {t-but oxy carbonyl - [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethylamino ] methyl } methyl benzoate 0.45g (yield 93% ) .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ ppm : 1.41 (major 9H , s ) , 1.51 (minor 9H , s ) , 3.57 (minor 2H , br.s ) , 3.67 (major 2H , br.s ) , 3.92 ( 3 H , s ) , 4.08 (minor 2H , br.s ) , 4.17 (major 2H , br.s ) , 4.61 ( 2 H , s ) , 7.14 - 7.23 ( 2 H , m ) , 7.31 ( 2 H , br.s ) , 7.98 - 8.01 ( 2 H , m ) , mixture . of 8.21 - 8.26 ( 2 H , m ) . rotational isomer

#### 【0080】

In methanol (4 ml ) solution of compound 0.45g (1.1 mmol ) of (3 - 4) step (3 - 3) 2 hours it agitated with 60 deg C including aqueous solution (2 ml ) of lithium hydroxide 50mg (1.2 mmol ) .

To room temperature after cooling, it neutralized (pH 4 ) with dilute hydrochloric acid .

reaction mixture after concentrating, was distributed including ethylacetate and saturated saline .

organic layer after drying was concentrated with anhydro

た。

濃縮物をアセトニトリル 10ml に溶解し、トリエチルアミン 0.33ml、4-ジメチルアミノピリジン 26mg を加えた。

さらに p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 0.26g を加え 30 分撹拌した。

これに、実施例 1 の工程(1-4)の化合物 0.25g(1.2mmol)を加え 3 時間撹拌した。

反応液を濃縮した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル)で精製を行い、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}ベンズアミド 0.34g(収率 56%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50(18H, s), 3.57(minor 2H, br.s), 3.67(major 2H, br.s), 4.07-4.23(2H, m), 4.62(2H, s), 7.12-7.32(8H, m), 7.79(1H, m), 7.90(2H, d, J=8.2Hz), 8.20-8.22(2H, m), 9.18(1H, br.s). 回転異性体の混合物。

#### 【0081】

(3-5) 工程(3-4)の化合物 0.33g(0.58mmol)のジオキサン(5ml)溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン 2 ml を加え 2 時間撹拌した。

反応溶液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して N-(アミノフェニル)-4-{[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチルアミノ]メチル}ベンズアミド 0.21g(定量的)を得た。

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.04(2H, t, J=4.9Hz), 3.95(2H, s), 4.13(2H, t, J=4.6Hz), 6.81-6.86(2H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.19-7.33(3H, m), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 7.86(2H, d, J=7.9Hz), 8.20-8.22(1H, m), 8.28-8.29(1H, m).

#### 実施例 3

と同様の方法により、実施例 4 から実施例 8 の化合物を合成した。

us sodium sulfate .

concentrate was melted in acetonitrile 10ml , triethylamine 0.33ml , 4- dimethylamino pyridine 26mg was added.

Furthermore 30 minutes it agitated including p- nitrobenzene sulfonyl chloride 0.26g.

In this, 3 hours it agitated including compound 0.25g (1.2 mmol ) of step (1 - 4) of Working Example 1.

After concentrating reaction mixture , it distributed including ethylacetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution .

organic layer with saturated saline after washing, was dried with anhydrous sodium sulfate .

After concentrating, it refined with silica gel column chromatography (solvent ;ethylacetate ), N- [2 - (N- t- butoxy carbonyl ) amino phenyl ] - 4 - it acquired {t- butoxy carbonyl - [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethylamino ] methyl } benzamide 0.34g (yield 56% ) as white solid .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm : 1.50 (18 H, s ), 3.57 (minor 2H, br.s ), 3.67 (major 2H, br.s ), 4.07 - 4.23 (2 H, m ), 4.62 (2 H, s ), 7.12-7.32 (8 H, m ), 7.79 (1 H, m ), 7.90 (2 H, d, J=8.2Hz ), 8.20 - 8.22 (2 H, m ), mixture . of 9.18 (1 H, br.s ). rotational isomer

#### [0081]

2 hours it agitated in dioxane (5 ml ) solution of compound 0.33g (0.58 mmol ) of (3 - 5) step (3 - 4) including 4 normal hydrochloric acid -dioxane 2ml .

It distributed in reaction solution including ethylacetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution .

With saturated saline after washing, it dried organic layer with anhydrous sodium sulfate , concentrated and N- (amino phenyl ) - 4 - acquired { [2 - (pyridine -3- yloxy ) ethylamino ] methyl } benzamide 0.21g (quantitative ) .

mp. (amorphous ) .

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ ppm : 3.04 (2 H, t, J=4.9Hz ), 3.95 (2 H, s ), 4.13 (2 H, t, J=4.6Hz ), 6.81 - 6.86 (2 H, m ), 7.06 - 7.11 (1 H, m ), 7.19 - 7.33 (3 H, m ), 7.46 (2 H, d, J=8.2Hz ), 7.86 (2 H, d, J=7.9Hz ), 8.20 - 8.22 (1 H, m ), 8.28 - 8.29 (1 H, m ) .

#### Working Example 3

With similar method , compound of Working Example 8 was synthesized from Working Example 4.

以下に、化合物の融点(mp.)、<sup>1</sup>H NMR の測定値を示す。

[0082]

#### 実施例 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[(3-ピリジン-3-イル-プロピルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号 4 の塩酸塩)

mp. 192 deg C(dec.).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.13(2H, t, J=7.3Hz), 2.95-2.98(4H, m), 4.23(2H, s), 7.30-7.42(2H, m), 7.49-7.52(1H, m), 7.61-7.64(1H, m), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 8.01-8.06(1H, m), 8.18(2H, d, J=8.1Hz), 8.51-8.54(1H, m), 8.80-8.91(2H, m), 9.79(2H, br.s), 10.63(1H, s).

[0083]

#### 実施例 5

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号 5 の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.32(2H, s), 4.38(2H, s), 7.30-7.90(7H, m), 8.15(2H, d, J=8.0Hz), 8.50(2H, d, J=8.1Hz), 8.82(1H, d, J=1.5Hz), 8.99(1H, s), 10.16(2H, br.s), 10.56(1H, s).

[0084]

#### 実施例 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号 6 の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.33(4H, s), 7.32-7.45(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.60(2H, d, J=7.3Hz), 7.73(2H, d, J=8.1Hz), 7.93(1H, dd, J=1.5, 7.3, 6.6Hz), 8.19(2H, d, J=8.1Hz), 9.90(2H, br.s), 10.64(1H, br.s).

[0085]

#### 実施例 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[(メチル-ピリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号 7 の塩酸塩)

mp. (amorphous).

Below, melting point of compound (mp. ), measured value of <sup>1</sup>H NMR is shown.

[0082]

#### Working Example 4

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - [ (3 -pyridine -3- yl -propyl amino ) methyl ] benzamide acetate (acetate of Table 1 :compound number 4 )

mp.192deg C (dec ).

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ ppm :2.13 (2 H, t, J=7.3Hz ), 2.95 - 2.98 (4 H, m ), 4.23 (2 H, s ), 7.30 - 7.42 (2 H, m ), 7.49 - 7.52 (1 H, m ), 7.61 - 7.64 (1 H, m ), 7.78 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.01 - 8.06 (1 H, m ), 8.18 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.51 - 8.54 (1 H, m ), 8.80 - 8.91 (2 H, m ), 9.79 (2 H, br.s ), 10.63 (1 H, s ).

[0083]

#### Working Example 5

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - { [ (pyridine -3- yl methyl ) amino ] methyl } benzamide acetate (acetate of Table 1 :compound number 5 )

mp. (amorphous ).

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ ppm :4.32 (2 H, s ), 4.38 (2 H, s ), 7.30 - 7.90 (7 H, m ), 8.15 (2 H, d, J=8.0Hz ), 8.50 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.82 (1 H, d, J=1.5Hz ), 8.99 (1 H, s ), 10.16 (2 H, br.s ), 10.56 (1 H, s ).

[0084]

#### Working Example 6

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - { [ (pyridine -2- yl methyl ) amino ] methyl } benzamide acetate (acetate of Table 1 :compound number 6 )

mp. (amorphous ).

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ ppm :4.33 (4 H, s ), 7.32 - 7.45 (2 H, m ), 7.45 - 7.50 (2 H, m ), 7.60 (2 H, d, J=7.3Hz ), 7.73 (2 H, d, J=8.1Hz ), 7.93 (1 H, ddd, J=1.5, 7.3, 6.6Hz ), 8.19 (2 H, d, J=8.1Hz ), 9.90 (2 H, br.s ), 10.64 (1 H, br.s ).

[0085]

#### Working Example 7

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - [ (methyl -pyridine -3- yl methylamino ) methyl ] benzamide acetate (acetate of Table 1 :compound number 7 )

mp. (amorphous ).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.60(3H, s), 4.40-4.80(4H,m), 7.36(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.44(1H,dd,J=6.6,7.3Hz), 7.63(1H,d,J=6.6Hz), 7.84(2H,d,J=8.1Hz), 7.54(1H,d,J=7.3Hz), 7.98(1H,dd,J=5.1,7.3Hz), 8.22(2H,d,J=8.1Hz), 8.72(1H,d,J=8.1Hz), 8.93(1H,d,J=5.1Hz), 9.14(1H, s), 10.7(1H,s).

【0086】

#### 実施例 8

N-(2-アミノフェニル)-4-[(ビス-ピリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号 8 の塩酸塩)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.06(2H, br.s), 4.31(4H,br.s), 7.30-7.40(2H,m), 7.50-7.65(3H,m), 7.70-7.80(2H,m), 7.85-7.95(2H,m), 8.05(2H,d,J=5.1Hz), 8.20-8.35(2H,m), 8.78(2H,d,J=5.1Hz), 10.53(1H,br.s).

【0087】

#### 薬理試験例 1

##### A2780 細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフォスファターゼ(ALP)活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムが ALP 活性を上昇させることが知られている[Young ら;Cancer Res., 45, 2976(1985)、Morita ら;Cancer Res., 42, 4540(1982)]。

そこで ALP 活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

(実験方法) 96 穴プレートに 15,000 ケ/well となるように、A2780 細胞を 0.1ml ずつまき、翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を 0.1ml ずつ添加した。

3 日間培養後、プレート上の細胞を TBS 緩衝液 (20mMTris,137mM NaCl, pH7.6)で 2 回洗浄した。

ついで、0.6mg/ml の濃度の p-ニトロフェニルホスフェイト(9.6% ジエタノールアミン、0.5mM MgCl<sub>2</sub>(pH9.6))溶液を 0.05ml ずつ添加し、室温で 30 分インキュベートした。

3 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.05ml で反応を停止した後、405nm の吸光度を測定し、ALP 活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度(ALPmin)

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ ppm :2.60 (3 H, s ), 4.40 - 4.80 (4 H, m ), 7.36 (1 H, dd, J=7.3, 8.1Hz ), 7.44 (1 H, dd, J=6.6, 7.3Hz ), 7.63 (1 H, d, J=6.6Hz ), 7.84(2 H, d, J=8.1Hz ), 7.54 (1 H, d, J=7.3Hz ), 7.98 (1 H, dd, J=5.1, 7.3Hz ), 8.22 (2 H, d, J=8.1Hz ), 8.72 (1 H, d, J=8.1Hz ), 8.93 (1 H, d, J=5.1Hz ), 9.14 (1 H, s ), 10.7 (1 H, s ).

【0086】

#### Working Example 8

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - [ (bis -pyridine -3- yl methyl amino ) methyl ] benzamide acetate (acetate of Table 1 :compound number 8 )

mp. (amorphous ).

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ ppm :4.06 (2 H, br.s ), 4.31 (4 H, br.s ), 7.30 - 7.40 (2 H, m ), 7.50 - 7.65 (3 H, m ), 7.70 -7.80 (2 H, m ), 7.85 - 7.95 (2 H, m ), 8.05 (2 H, d, J=5.1Hz ), 8.20 - 8.35 (2 H, m ), 8.78 (2 H, d, J=5.1Hz ), 10.53 (1 H, br.s ).

【0087】

#### pharmacological test Example 1

##### differentiation-inducing action test for A2780cell

Rise of alkaline phosphatase (ALP ) activity is known, as an indicator of differentiation of human carcinoma of the colon cell for example sodium butanoate rising has been known ALP activity , [Young and others; Cancer Res., 45, 2976 (1985), Morita and others; Cancer Res., 42, 4540 (1982) ] .

Then ALP activity you appraised differentiation-inducing action in indicator .

In order (experimental method ) to become 15,000 [cells ] /well in 96 -hole plate , A2780cell the step is diluted solution of test chemical which was added 0.1 ml at a time with firewood 0.1 ml at a time and next day culture medium .

3 -day period culture cell after and on plate twice was washed with TBS buffer (20 mMTris, 137mM NaCl, pH 7.6 ).

It added 0.05 ml at a time 9.6% diethanolamine , 0.5mM MgCl<sub>2</sub> (pH 9.6 ) solution , 30 minute incubate with room temperature . Next, p- nitrophenyl phosphate of concentration of 0.6 mg/ml

After stopping reaction with 3 rule sodium hydroxide water solution 0.05ml , absorbance of 405 nm was measured , minimum concentration (ALPmin ) of drug which cau



を求めた。

(実験結果) 実験結果を、表-2[表 11]に示した。

【0088】

【表 11】

表-2:A2780 細胞に対する分化誘導作用

ses rise of ALPactivity was sought.

(experimental result ) experimental result , was shown in Table 2 [Table 11 ].

[0088]

[Table 11 ]

differentiation-inducing action for Table 2 :A2780cell

供試化合物	LPmin ( $\mu$ M )		
test compound	LPmin ( ; mu M )		
実施例1の化合物	0.03		
compound of Working Example 1	0. 03		
実施例2の化合物	1		
compound of Working Example 2	1		
実施例3の化合物	0.3		
compound of Working Example 3	0. 3		
実施例4の化合物	10		
compound of Working Example 4	10		
実施例5の化合物	10		
compound of Working Example 5	10		
実施例6の化合物	10		
compound of Working Example 6	10		
実施例7の化合物	3		
compound of Working Example 7	3		
実施例8の化合物	1		
compound of Working Example 8	1		

【0089】

【発明の効果】

本発明の新規ベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚

[0089]

[Effects of the Invention ]

novel benzamide derivative of this invention has different iation-inducing action , it is useful as treatment and/or i

**JP1999269146A**

**1999-10-5**

病、寄生虫感染症の治療および/または改善薬などの医薬品として有用である。

improvement medicine or other drug of malignant tumor , autoimmune disease , dermatological disease , parasite infection .

特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor , solid cancer as anticancer drug .